

УДК 616.61; 59.084.

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63659>

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

© Л.П. Сигарева¹, А.А. Кокорина², Е.В. Михайлова^{1,3}, П.А. Слизов², А.А. Соловьев¹,
А.А. Кондратенко², В.Н. Александров^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются основные принципы рациональной терапии гломерулонефритов, исходя из этиологии, клинических проявлений и патоморфологических вариантов их различных форм. Установлено, что гломерулонефриты могут быть первичными (этиология, как правило, неизвестна) и вторичными, когда заболевание возникает на фоне другой патологии (системная красная волчанка, васкулит, гепатит, онкологические заболевания, хронические вирусные и бактериальные инфекции). Показано участие патологических, генетических и системных факторов в развитии различных форм гломерулонефритов. Описана характерная клиническая картина заболеваний и степень вовлеченности в них почечных структур. На фоне тяжести течения и распространенности различных форм гломерулонефритов особенно важной представляется разработка терапевтических подходов, направленных на полное восстановление функций почек и излечение пациентов. Одним из таких подходов является применение биомедицинских клеточных продуктов на основе аллогенных мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток и гемопоэтических стромальных клеток. Известно, что наилучшего результата удастся достичь при использовании биомедицинских клеточных продуктов в комплексной терапии со стандартными методами лечения (применение цитостатиков и стероидных противовоспалительных препаратов) и альтернативными медикаментозными подходами (комбинирование препаратов моноклональных антител и полиэнзимных препаратов). При этом применение стандартных и альтернативных подходов не приводит к полному выздоровлению пациентов, а лишь переводит течение заболевания из фазы обострения в ремиссию. Показана актуальность дальнейшей разработки биомедицинских клеточных продуктов аллогенных мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток костного мозга, проверка их безопасности и эффективности в доклинических и клинических исследованиях.

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт; гемопоэтические стромальные клетки; гломерулонефрит; мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки; патогенез; терапия.

Как цитировать:

Сигарева Л.П., Кокорина А.А., Михайлова Е.В., Слизов П.А., Соловьев А.А., Кондратенко А.А., Александров В.Н. Возможность использования биомедицинских клеточных продуктов в лечении хронических гломерулонефритов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 233–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63659>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63659>

THE POSSIBILITY OF USING BIOMEDICAL CELL PRODUCT IN THE TREATMENT OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

© L.P. Sigareva¹, A.A. Kokorina², E.V. Mikhailova^{1,3}, P.A. Slizhov², A.A. Solovyev¹,
A.A. Kondratenko², V.N. Alexandrov^{1,2}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

³ Institute of cytology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The basic principles of rational treatment of glomerulonephritis are considered, based on etiology, clinical manifestations and pathomorphological variants of its different forms. Today it has been established that glomerulonephritis can be primary (the etiology is usually unknown) and secondary, when the disease occurs against the background of concomitant pathology (systemic lupus erythematosus, vasculitis, hepatitis, oncological diseases, chronic viral and bacterial infections). The participation of various pathological, genetic and systemic factors in the development of various forms of glomerulonephritis has been shown. The characteristic clinical picture of manifestations of different forms of the disease and the degree of involvement of different renal structures in them are described. Against the background of the severity of the course and prevalence of various forms of glomerulonephritis, it is especially important to develop therapeutic approaches aimed at the full restoration of kidney function and cure of patients. One of such approaches is the use of biomedical cell products based on allogeneic mesenchymal multipotent stromal cells and hematopoietic stromal cells. A number of studies have confirmed that the best results can be achieved with the use of cell products in complex therapies with standard treatment methods (use of cytostatics and steroid anti-inflammatory drugs) and alternative drug approaches (combination of monoclonal antibodies and polyezyme drugs). At the same time, the use of standard and alternative techniques does not lead to a complete recovery of patients, but only transfers the course of the disease from the exacerbation phase to remission. The relevance of further development of biomedical cell products of allogeneic mesenchymal multipotent bone marrow stromal cells is shown, verification of their safety and efficacy in preclinical and clinical studies.

Keywords: biomedical cell product; hematopoietic stromal cells; glomerulonephritis; mesenchymal multipotent stromal cells; pathogenesis; therapy.

To cite this article:

Sigareva LP, Kokorina AA, Mikhailova EV, Slizhov PA, Solovyev AA, Kondratenko AA, Alexandrov VN. The possibility of using biomedical cell product in the treatment of chronic glomerulonephritis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):233–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.63659>

Гломерулонефрит (ГН) впервые был описан в 1827 г. и продолжает оставаться актуальным и до конца не изученным заболеванием в настоящее время. Сегодня под ГН понимают группу прогрессирующих воспалительных заболеваний почек, при которых поражение почечных клубочков происходит посредством аутоиммунной реакции [1].

Среди болезней почек ГН являются широко распространенными заболеваниями, повсеместный рост вновь выявляемых случаев ГН при невысокой эффективности методов терапии и тяжести последствий приводит к зависимости от процедур диализа и необходимости поиска донора для пересадки почки, что определяет важность проблемы ГН в масштабе всего мира [2, 3].

Стандартные методики терапии различных форм ГН не всегда эффективны, не позволяют достичь полного выздоровления. Применяемые схемы лечения работают в отношении не всех форм ГН [4, 5]. Сейчас становится все более очевидным высокий терапевтический потенциал биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) как радикального метода лечения хронических заболеваний. J. Meiling et al. [6] отмечают эффективность применения мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в терапии ГН.

В диагноз ГН включены этиология, патогенез и клинические проявления, что часто вызывает сложности для корректной диагностики [7, 8]. Согласно представлениям об этиологии ГН, различают первичный (идиопатический) и вторичный ГН [9]. Первичные ГН — заболевания, в основе которых лежат исходные морфофункциональные нарушения в почках, этиология их, как правило, неизвестна. Обычно они считаются проявлениями аутоиммунных процессов [10, 11, 12]. Кроме того, в некоторых случаях можно говорить о генетической предрасположенности к ГН. Например, при синдроме Альпорта мутации в генах COL4A5 (X-сцепленное наследование), COL4A3 или COL4A4 (аутосомно-рецессивное наследование) приводят к дефектному синтезу коллагена типа IV с последующей дисфункцией и воспалением почечных клубочков [13, 14].

Вторичные формы ГН возникают на фоне уже существующей исходно непочечной патологии разной этиологии и генеза: стрептококковой инфекции у детей [15, 16], перенесенных бактериальных инфекций кожи и оториноларингологических органов [17, 18], вирусного гепатита, системной аутоиммунной болезни, онкологических, метаболических заболеваний — и нередко даже сопутствуют калорийной недостаточности [19, 20]. В последние три десятилетия в странах Европы, Северной Америки и Австралии отмечают увеличение доли пациентов старше 60 лет с вновь выявляемыми ГН, возникающими на фоне иммуноподавляющих факторов: сахарный диабет, низкий социально-экономический статус, хронические бактериальные или вирусные инфекции,

онкологические заболевания, нерациональная антибиотикотерапия [21, 22, 23].

ГН могут быть диагностированы в любом возрасте [24], но чаще их обнаруживают у пациентов 3–7 и 20–40 лет, причем с возрастом частота их возникновения увеличивается [25, 26]. Первичные ГН чаще наблюдают у мужчин, чем у женщин (1.4:1), для вторичных ГН этот показатель зависит от основного заболевания: волчаночный ГН выявляют среди женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин [22].

Морфологические изменения клубочков почек при ГН описывают как экстракапиллярные экссудативные и пролиферативные, интракапиллярные мембранозные и мезангиально-пролиферативные фибропластические гломерулиты. В основе гломерулита лежит фибропластическая трансформация эндотелия и эпителия капсулы, пролиферация клеток мезангиума и гиперпродукция коллагена мезангиальными клетками. Избыточно образующиеся массы коллагена превращаются в гиалин [27, 28].

Известно, что при работе механизмов аутоотолерантности существует риск нарушений и, как следствие, ускользания от аутоагрессивного действия избежавших делеции в тимусе высокоаффинных Т-клеток и соответственно продукции высокоаффинных иммуноглобулинов класса G (IgG), связанной с Т-клетками. Причем собственно механизмы повреждений тканей при аутоиммунных заболеваниях различны. В тех случаях, когда антиген локализован в каком-либо одном органе, наибольшее значение имеет гиперчувствительность II типа, опосредованная IgG и различными эффекторными клетками. При органонеспецифических аутоиммунных заболеваниях, когда антиген не сосредоточен в одном органе, основную роль играет отложение иммунных комплексов (гиперчувствительность III типа), опосредуемое комплексом и эффекторными клетками [29]. В конечном итоге патоморфологи выявляют ГН, индуцированный IgG к базальной мембране клубочков: мембранозную нефропатию, вызываемую антителами к собственным антигенам клубочка, волчаночный нефрит и ГН на фоне некротизирующего васкулита [16].

В соответствии с современными представлениями о ГН описанные выше повреждения клубочков, сопутствующие поражению фильтрационного барьера, сопровождаются появлением одного или нескольких синдромов: мочевого (протеинурия и/или гематурия), нефротического (отеки, протеинурия выше 3–3,5 г в сутки, гипоальбуминемия, гиперлипидемия), гипертензивного (артериальная гипертензия) синдромов и неуклонным прогрессированием патологии [8].

В интактном нефроне альбумины и глобулины поступают в ультрафильтрат в незначительном количестве, а клетки крови полностью задерживаются почечным фильтром: эндотелиоцитами базальной мембраны и подоцитами. Отрицательно заряженные молекулы

фильтруются труднее, чем нейтральные или положительно заряженные, что связывают с действием отрицательно заряженных гликопротеинов, выступающих поверхность отростков подоцитов. Если разрушение почечного фильтрационного барьера приводит к появлению в моче значительного количества белка, в том числе альбуминов, то констатируют протеинурию, при появлении эритроцитов — гематурию. Из-за нарушения механизма фильтрации возрастает объем внеклеточной жидкости, что сопровождается гипертензией и отеками [30].

По клиническому течению выделяют быстро прогрессирующий острый (ОГН) и хронический (ХГН) варианты заболевания [31, 32]. ОГН характеризуются острым нефротическим, нефритическим синдромами, прогрессированием до почечной недостаточности в течение нескольких суток или недель, что может приводить к летальному исходу [33, 34]. Для клинической картины ОГН характерно развитие мочевого синдрома, повышение артериального давления и отеки, связанные с патологическим усилением канальцевой реабсорбции воды вследствие гипопроteinемии. В основе данной клинической картины лежит экстракапиллярный экссудативный гломерулит. Полное выздоровление наступает через 1,5–2 мес. В редких случаях наблюдаемый подострый ГН клинически протекает более тяжело, с выраженным мочевым синдромом, и заканчивается, как правило, летальным исходом через 0,5–2 года после постановки диагноза. Морфологически подострому ГН соответствует экстракапиллярный пролиферативный гломерулит с образованием полулуний и сдавлением клубочков.

ХГН являются самостоятельными, первично хроническими заболеваниями, протекающими в зависимости от клинической выраженности основных синдромов в латентных, гематурических, гипертонических, нефротических и нефротически-гипертонических формах. Морфологической основой клинических форм ХГН являются интракапиллярные и фибропластические мембранозный и мезангиопролиферативный гломерулиты. В исходе всех форм ХГН развиваются нефритически сморщенные почки [35]. При потере почками критического количества нефронов развивается хроническая болезнь почек (ХБП). Она характеризуется постепенным снижением скорости клубочковой фильтрации, падением экскреции почками катионов натрия и калия, метаболическим ацидозом и азотемией. Также ХБП проявляется уремическим синдромом, неврологическими, кардиальными и гастроинтестинальными симптомами [36, 37].

На ОГН приходится примерно 1% диагностируемых ГН, в половине случаев заканчивающихся выздоровлением. 90% составляют первичные ХГН, которые, как правило, протекают бессимптомно. Таким пациентам медицинская помощь оказывается только после случайного обнаружения изменений в анализах мочи. Это объясняет, почему ХГН становятся одними из самых распространенных заболеваний среди пациентов отделений

нефрологии и самой частой причиной возникновения хронической почечной недостаточности (ХПН) и ХБП [38].

В исходе ХГН независимо от его формы развивается ХПН, морфологически регистрируемая как вторично сморщенная почка. Так, в Соединенных Штатах Америки ХГН находится на третьем месте среди причин терминальной стадии ХПН после сахарного диабета и гипертонии и у 40% пациентов приводит к развитию ХБП. За период 2000–2010 гг., судя по оценке обращаемости, наблюдался рост ХГН в 2,4 раза [25, 26]. Выявлено, что на данный период ХГН среди болезней почек занимал 3–4-е место (после пиелонефрита и мочекаменной болезни) и лидировал среди причин конечной стадии ХПН [38]. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов Чувашской республиканской клинической больницы за 5-летний период (2010–2015 гг.) показал преобладание бессимптомного течения болезни на ранних стадиях, что, по-видимому, является основной причиной несвоевременной постановки диагноза [39]. ГН сохраняют свою значимость как форма детских заболеваний в связи с трудностью диагностики, несовершенной терапией и негативным прогнозом развития некоторых патологических форм [40].

Лечение ОГН и ХГН имеет свои особенности, в любом случае подход всегда комбинированный и нацелен как на этиологический фактор, если таковой известен, так и на ключевые звенья патогенеза, кроме того, проводится симптоматическое лечение. Лечение ОГН предполагает госпитализацию, постельный режим и симптоматическую терапию до полного снятия отеков, гипертонии, улучшения работы клубочкового аппарата почек, восстановления диуреза и устранения риска развития сердечной недостаточности. В равной мере имеют значение лечебное питание и этиологическая терапия, если доказана роль бактериальной инфекции. При ХГН применяется терапия, нацеленная на основные звенья патогенеза. На практике используют гормональные иммунодепрессанты и в качестве альтернативы цитостатики, стероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты, дезаггранты и полиэнзимные препараты, способные ускорить развитие ремиссии, смягчить болевой синдром и способствовать доставке химиотерапевтических препаратов к поврежденным органам, снижая при этом их токсичность [41]. Лечение быстро прогрессирующего ГН проводят с применением пульс-терапии высокими дозами глюкокортикоидов и цитостатиков. Часто применяют плазмаферез и гемодиализ.

Правильно подобранная терапия ХГН и соблюдение схемы лечения позволяют добиваться длительной ремиссии. Вне обострений лечение ХГН продолжают с использованием нефропротективных препаратов, прежде всего способных снижать скорость падения фильтрационной функции почек (например, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему). Остальные виды лечения, входящие в нефропротективную стратегию, играют

важную, но дополняющую роль. Пациентам прописывают диету с низким содержанием белка и соли, прием витаминов группы А, В и С, рекомендуют избегать тяжелых физических нагрузок и переохлаждения. При выявлении инфекционных заболеваний показана санация очагов инфекции [42].

В стадии обострения ХГН необходима госпитализация и терапия с учетом известных на сегодня трех стандартных схем лечения обострения ГН [43].

1. Схема Стейнберга: пульс-терапия цитостатиками. Препарат в этой схеме вводят внутривенно в концентрации 1000 мг один раз в месяц в течение года, в течение следующих 2 лет 1 раз в 3 месяца и 1 раз в полгода в последующие два года.

2. Схема Понтичелли: пульс-терапия глюкокортикостероидами. Препарат вводят по 1000 мг/сутки в течение 3 дней, остальные 27 дней — по 30 мг/сутки. Затем в течение 1 месяца применяют хлорамбуцил по 0,2 мг, используя цитостатик до достижения полной ремиссии.

3. Четырехкомпонентная схема: в течение 60 дней применяют преднизолон по 30 мг/сутки и назначают цитостатик до целевой ремиссии. Далее в течение 1 месяца пациент получает гепарин по 5000 ЕД 4 раза в сутки с постепенной заменой аспиринном.

Аналогично применяют иммунодепрессанты биологической природы. Так, пациентов, страдающих ГН, ассоциированным с системной красной волчанкой, резистентной к стандартным методам терапии, успешно лечили препаратами моноклональных антител (ритуксимаб, эpratuzумаб, белимумаб, абатацепт и торализумаб), нацеленными на Т- и В-клетки, а также В-клеточные активизирующие факторы. Показана высокая эффективность ритуксимаба при васкулит-ассоциированных ХГН у пациентов с противопоказаниями к циклофосфамиду и хлорамбуцилу. Этот же препарат отмечен как улучшающий общее состояние пациентов, страдающих ХГН, обусловленным антителами, но не иммунными комплексами [44]. Однако применение микофенолата мофетила — мощного иммунодепрессивного препарата с цитостатическим механизмом действия и способностью угнетать пролиферацию Т- и В-клеток и антителогенез — в терапии васкулит-ассоциированных ХГН не показало большей эффективности в сравнении с другими цитостатиками.

Сегодня продолжается поиск новых нефропротективных препаратов. Так, в модели ГН с антителами к базальной мембране клубочков крыс показал эффективность фермент формилаза, катализирующий окисление триптофана до формилкинурина. Последующая за уменьшением концентрации триптофана в микроокружении Т-клеток депрессия клеточно-опосредованного иммунного ответа выразилась в снижении протеинурии [45]. Соблюдение представленных выше схем лечения и привлечение новых лекарственных препаратов способны снять обострение ХГН, но они не безопасны, не всегда эффективны и не приводят к полной ремиссии [4, 5].

В этом контексте не могут остаться без внимания представления о терапевтическом потенциале мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) и гемопоэтических стромальных клеток (ГСК), обладающих как при системном, так и локальном введении способностью к миграции в зону альтерации и длительному существованию в организме реципиента [46, 47].

ММСК представляют собой гетерогенную популяцию фибробластоподобных стромальных клеток, получаемых из костного мозга (ММСК КМ), жировой ткани (ММСК ЖТ) и иных тканей и органов. Они обладают свойствами самообновления и дифференцировки в трех основных направлениях: остео-, хондро- и адипогенном [47].

Уместность использования ММСК КМ для лечения почек была продемонстрирована на модели волчаночного ГН, диабетической нефропатии и острого повреждения почек (ОПП). Авторы показали, что системной трансплантации клеток сопутствовала их миграция в поврежденную почечную ткань с продукцией ряда растворимых соединений — участников процесса репаративной регенерации. В модели ГН на крысах значимое улучшение функции почек было отмечено и при локальной трансплантации ММСК. Клетки, введенные непосредственно в паренхиму почек, ограничивали активность процесса, снижая инфильтрацию ткани клетками воспаления, экспрессию провоспалительных цитокинов, инициируя ангиогенез, секрецию противовоспалительных цитокинов и ограничивая фиброзирование. Причем результат клеточной терапии зависел от степени первичного дефекта: большей эффективности удалось достичь на менее тяжелых моделях ГН. Сходный результат в модели волчаночного ГН можно получить и посредством трансплантации сингенного костного мозга [48, 49].

В модели анти-БМК ГН на самках крыс показано, что системная трансплантация ММСК человека на 4-е сутки болезни уже на 3-и и 9-е сутки после введения клеток приводила к позитивным изменениям: снижению протеинурии на 15 и 33% соответственно [50].

Применение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК, CD34+ клетки) при ГН, ассоциированном с системной красной волчанкой (СКВ), также имеет доказанную эффективность. СКВ характеризуется чрезмерной активацией В-клеток, дисбалансом Th1- и Th2-клеток, снижением толерогенных Т-супрессоров, гиперсекрецией аутоантител против дезоксирибонуклеиновой кислоты и других компонентов клеточных ядер. При СКВ-ассоциированном ГН выявляют поражение БМК почек, пролиферацию мезангиальных клеток, отложение С3 компонента комплемента и IgG, инфильтрацию CD3+ клеток в БМК [51].

Начиная с 1997 г., когда была проведена первая аутологичная трансплантация ГСК пациенту, страдающему лекарственно-устойчивой СКВ, процедура стала альтернативным методом лечения при тяжелой форме болезни. Причем на экспериментальных моделях СКВ-подобной

болезни показано, что аллогенная трансплантация ГСК предпочтительнее аутогенной [52].

Результаты пятилетнего наблюдения с участием 50 пациентов также подтвердили высокий терапевтический потенциал клеточной терапии ГСК при тяжелых формах СКВ. Установлено, что смертность, связанная с лечением, составила 4%, общая выживаемость — 84%, а безрецидивная выживаемость — 50%. При этом у ряда пациентов в ответ на трансплантацию ГСК развиваются такие иммунопосредованные реакции, как тромбоцитопеническая пурпура и вторичная лейкемия, связанные с вирусом Эпштейна — Барр и цитомегаловирусом. Авторы, однако, не исключают возможности предшествующего вирусоносительства и недооценки предшествующего трансплантации обследования реципиента [53].

Во многих исследованиях отмечают корреляцию между продолжительностью течения СКВ и уменьшением концентрации молекул антигенов локуса G главного комплекса гистосовместимости-I (sHLA-G) и регуляторных Т-клеток с характеристикой CD4+, CD25+, FoxP3+ в сыворотке крови больных. Полагают, что в патогенезе аутоиммунных болезней sHLA-G и T-reg играют значимую роль, подавляя воспаление и поддерживая иммунологическую толерантность [54]. В этом контексте важно отметить, что ММСК пуповины, трансплантированные больным СКВ, могут дозозависимо активировать Т-reg и повышать концентрацию sHLA-G как за счет стимуляции выработки его Т-reg, так и способности ММСК к его самостоятельной секреции. В этом же исследовании была показана возможность активации мононуклеаров периферической крови пациентов культивированием с ММСК пуповины. Причем в сыворотке крови больных после трансплантации ММСК совместно с мононуклеарами отмечали повышение концентрации sHLA-G, Т-reg и уменьшение выраженности клинических проявлений ГН [55].

Заметный лечебный эффект может быть получен комбинацией клеточной и цитостатической терапии. Трансплантация ММСК КМ человека в сочетании с лечением циклофосфамидом на мышах с СКВ-подобной болезнью была более эффективной по сравнению с раздельным использованием данных видов терапий [55]. В то же время на мышиных моделях волчаночного нефрита были показаны и иные результаты, но в большей степени касающиеся поиска оптимального варианта доставки клеток, времени трансплантации, концентрации клеток и способа трансплантации. В частности, в доклинических исследованиях ММСК на мышиных моделях СКВ показано, что увеличение концентрации клеток в разовой дозе не отразилось на результате, а режим трансплантации

(раз в 2 недели) даже усугубляет течение волчаночного ГН [56].

Нельзя пройти мимо фактов, указывающих на проблемы в клиническом применении ММСК и ГСК. Так, ретроспективный анализ историй болезни 830 пациентов, проведенный в Японии в период с 2000 по 2012 г. R. Hiramatsu et al. [57], показал, что в 208 случаях имела место аллогенная трансплантация, а в 621 — трансплантация ГСК пуповинной крови. При этом установлено, что у 20% пациентов реципиентов ГСК пуповинной крови в период от 2 до 15 мес. развивался ХГН на фоне хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), последовавшей за отменой иммуносупрессивной терапии. Хотя механизм развития посттрансплантационного ГН неизвестен, но не исключают участия в нем РТПХ. У двух пациентов в течение наблюдения выявляли рецидивы ГН: протеинурию и повышение концентрации креатинина в крови [57]. A. Chang et al. [58], M.J. Kemper et al. [59], проводившие похожие исследования, отмечали, что ГН, возникающий после трансплантации ММСК или ГСК, похож по патологическим изменениям почечных структур (субэпителиальные отложения иммунных комплексов) на хроническую мембранозную нефропатию. В других исследованиях сообщали об атипичном ГН у реципиентов ММСК.

Таким образом, у большинства пациентов причина возникновения ГН остается неизвестной, основные механизмы развития заболеваний изучены недостаточно, а имеющиеся методы лечения неспецифичны, могут давать побочные эффекты и не приводят к полной ремиссии. В этой связи целесообразно совместное использование уже существующих форм терапии, включающих стандартные и альтернативные схемы лечения. Одним из перспективных, активно разрабатываемых приемов лечения следует считать аллогенную трансплантацию ММСК и ГСК, демонстрирующую хороший терапевтический эффект в эксперименте и клинике. При этом наилучший эффект в восстановлении функций почек отмечен при комбинировании возможностей трансплантации аллогенных ММСК и стандартных схем лечения. Однако отмечен риск возникновения проблем, сопряженных с трансплантацией клеток, которые могут ограничить применение данного метода для конкретных пациентов. Среди ограничений отдельно выделяют риски возникновения вторичного ГН на фоне РТПХ, возможность рецидивов и самоинфицирования из-за предшествующего вирусоносительства. Перспективной является дальнейшая разработка терапии с применением комбинированных методик на основе аллогенных ММСК КМ, цитостатиков, моноклональных антител и полиэнзимных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Томилина Н.А., Бикбетов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // *Терапевтический архив*. 2005. № 77 (6). С. 87–92.
2. Poulson R. Experimental models of renal disease // *Int J Exp Pathol*. 2011. Vol. 92. P. 141–142. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00776.x
3. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity // *Kidney Int*. 2014. Vol. 86. P. 905–914. doi: 10.1038/ki.2014.49
4. Приходина Л.С., Длин В.В., Игнатова М.С. Гломерулонефрит первичный // *Детская нефрология: руководство для врачей*. 2011. С. 263–268.
5. Karras A., Jayne D. New biologics for glomerular disease on the horizon // *Nephron Clin Pract*. 2014. Vol. 128. P. 283–291. doi: 10.1159/000368593
6. Meiling J., Xie Y., Li Q., et al. Stem Cell-Based Cell Therapy for Glomerulonephritis // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 5. P. 1–15. doi: 10.1155/2014/124730
7. Chadban S.J., Atkins R.C. Glomerulonephritis // *The Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 1797–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66583-X
8. William G.C. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis: an update // *J Bras Nefrol*. 2016. Vol. 38. P. 107–122. doi: 10.5935/0101-2800.20160016
9. Арьев А.Л., Изотова А.Б. Современные представления о патогенезе идиопатического мембранозного гломерулонефрита // *Нефрология*. 2004. № 4. С. 92–95.
10. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. СПб.: Левша, 2008.
11. Floege J., Amann K. Primary glomerulonephritis // *The Lancet*. 2016. Vol. 14. P. 2036–2048. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00272-5
12. Chevalier R.L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 311, No. 1. P. 145–161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016
13. Юшина И.А., Калмыкова Е.В., Некипелова Е.В. Оценка роли генетических и иммунологических факторов в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2008. № 2. С. 117–124.
14. D'Souza Z., McAdoo S.P., Smith J., et al. Experimental crescentic glomerulonephritis: a new bicongenic rat model // *Dis Model Mech*. 2013. Vol. 6. P. 1477–1486. doi: 10.1242/dmm.012328.
15. Бельских А.Н., Голота А.С., Красный А.Б., и др. Клеточные технологии в нефрологии: современное состояние и перспективы для военной медицины // *Военно-медицинский журнал*. 2015. № 9 (336). С. 55–60.
16. Mestecky J., Raska M., Julian BA, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease // *Annu Rev Pathol*. 2013. Vol. 8. P. 217–240. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130216
17. Jegatheesan D., Nath K., Reyalden R., et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults // *Nephrology*. 2016. Vol. 21. P. 28–34. doi: 10.1111/nep.12559
18. Shah Y., Mohiuddin A., Sluman C., et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease // *QJM*. 2012. Vol. 105. P. 195–197. doi: 10.1093/qjmed/hcr001
19. Eunkyeong J., Jeong M., Kim S., et al. Infusion of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Autoimmune Nephritis in a Lupus Model by Suppressing Follicular Helper T-Cell Development // *Cell Transplantat*. 2016. Vol. 25. P. 1–15. doi: 10.3727/096368915X688173
20. Mariam P.A., Fervenza F.C., Vriese An.S. De, et al. C3 glomerulonephritis and autoimmune disease: more than a fortuitous association? // *J Nephrol*. 2016. Vol. 29. P. 203–209. doi: 10.1007/s40620-015-0218-9
21. Jackson S.J., Steer A.C., Campbell H. Systematic review: Estimation of global burden of nonsuppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis // *Trop Med Int Health*. 2011. Vol. 16. P. 2–11. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02670.x
22. Kanjanabuch T., Kittikowit W., Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide // *Nat Rev Nephrol*. 2009. Vol. 5. P. 259–269. doi: 10.1038/nrneph.2009.44
23. Couser W.G., Johnson R.J. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity // *Kidney International*. 2014. Vol. 86. P. 905–914. doi: 10.1038/ki.2014.49
24. Briganti E.M., Dowling J., Finlay M., et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia // *Nephrol Dial Transplant*. 2001. Vol. 16. P. 1364–1367. doi: 10.1093/ndt/16.7.1364
25. Садовникова И.В. Возможные осложнения при стероидной терапии хронического гломерулонефрита в педиатрической практике // *Современные технологии в медицине*. 2009. № 2. С. 79–81.
26. Coresh J., Astor B.C., Greene T., et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 41. P. 1–12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007
27. Sethi S., Fervenza F.C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis // *Nephrol Dial Transplant*. 2019. Vol. 34. P. 193–199. doi: 10.1093/ndt/gfy220
28. Dahan K., Boffa J. Membranous Glomerulonephritis // *Nephrol Dial Transplant*. 2020. Vol. 35, No. 4. P. 549–551. doi: 10.1093/ndt/gfz139
29. Mathis D., Benoist C. Back to central tolerance // *Immunity*. 2004. Vol. 20. P. 509–516. doi: 10.1016/s1074-7613(04)00111-6
30. Si-Yang W., Bu R., Zhang Q., et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection // *Medicine*. 2016. Vol. 95. P. 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000003386
31. Мухин Н.А. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литерра, 2006.
32. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G., et al. Prevalence of kidney damage in the general community: the AusDiab Kidney Study // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14. P. 5131–5138. doi: 10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a
33. Бурова Л.А., Гаврилова Е.А., Пигаревский П.В., и др. Связывание стрептококками группы А типа M12 иммунных комплексов: роль данного связывания в патогенезе экспериментального гломерулонефрита // *Медицинская иммунология*. 2006. № 8. С. 124–125.
34. Кудряшов С.И., Леонтьева Е.В., Карзакова Л.М. Современные особенности клинико-иммунологических проявлений

гломерулонефрита // Клиническая и профилактическая медицина. 2017. № 2. С. 13–18.

35. Гордеев И.Г., Соболева В.Н., Волов Н.А., и др. Варианты течения быстро прогрессирующего гломерулонефрита: как и чем лечить // Лечебное дело. 2018. № 1. С. 26–31

36. Клочков Н.Д. Избранные лекции по частной патологической анатомии. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 1992.

37. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 856 с.

38. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита // Нефрология. 2014. № 18 (6). С. 82–93.

39. Автономова О.И., Карзакова Л.М., Геранюшкина Е.И., и др. Особенности иммуногематологических проявлений острого и хронического течения гломерулонефрита // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 323–329.

40. Новакова О.Н., Некипелова Е.В., Якунченко Т.И., и др. Роль генов-кандидатов в прогрессировании хронического гломерулонефрита // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2016. № 12. С. 118–123.

41. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Острый гломерулонефрит, и не только, в XXI веке // Нефрология. 2015. № 6 (19). С. 14–19.

42. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Гемостаз при хронической болезни почек // Современные проблемы науки и образования. 2010. № 4. С. 36–42

43. Мухин И.В. Сравнительная эффективность лечения хронического гломерулонефрита // Нефрология. 2001. № 1. С. 35–38.

44. Кудяева О.Т., Гойман Е.В., Ненашева Е.В., и др. Коррекция аутоиммунного гломерулонефрита у экспериментальных животных летальным облучением и переносом клеток сингенного костного мозга // Медицинская иммунология. 2010. № 3 (12). С. 191–198.

45. Weiping H., Huang G., Cao X., et al. Suppression of experimental autoimmune glomerulonephritis by tryptophan // J Nephrol. 2014. Vol. 27. P. 19–28. doi: 10.1007/s40620-013-0020-5

46. Liu G., David B.T., Trawczynski M., et al. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications // Stem Cell Rev Rep. 2020. Vol. 16, No. 1. P. 3–32. doi: 10.1007/s12015-019-09935-x

47. Zhao L., Chen S., Yang P., et al. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease // Stem Cell Res Ther. 2019. Vol. 10. P. 182–195. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9

48. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита // Нефрология. 2005. № 9. С. 58–62.

REFERENCES

1. Tomilina NA, Bikbetov BT. Jependiologija hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti i novye podhody k klassifikacii i ocenke tjazhesti hronicheskikh progressirujushih zabolevanij pochek. *Terapevticheskij arhiv*. 2005;77(6):87–92. (In Russ.)

2. Poulson R. Experimental models of renal disease. *Int J Exp Pathol*. 2011;92:141–142. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00776.x

49. Caldas H.C., Couto T., Fernandes I., et al. Comparative effects of mesenchymal stem cell therapy in distinct stages of chronic renal failure // *Clin Exp Nephrol*. 2015. Vol. 19. P. 783–789. doi: 10.1007/s10157-015-1079-1

50. Reynolds J. Strain differences and the genetic basis of experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis // *Int J Exp Pathol*. 2011. Vol. 92. P. 204–210. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00763.x

51. Schwartz N., Goilav B., Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis // *Curr Opin Rheumatol*. 2014. Vol. 26. P. 502–509. doi: 10.1097/BOR.000000000000089

52. Eunkeyeong J., Jeong M., Kim S., et al. Infusion of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Autoimmune Nephritis in a Lupus Model by Suppressing Follicular Helper T-Cell Development // *Cell Transplantation*. 2016. Vol. 25. P. 1–15. doi: 10.3727/096368915X688173

53. Dandan W., Zhang H., Liang J., et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Severe and Refractory Systemic Lupus Erythematosus: 4 Years of Experience // *Cell Transplantation*. 2013. Vol. 22. P. 2267–2277. doi: 10.3727/096368911X582769c

54. Chen C., Liang J., Yao G., et al. Mesenchymal stem cells upregulate Treg cells via sHLA-G in SLE patients // *International Immunopharmacology*. 2017. Vol. 44. P. 234–241. doi: 10.1016/j.intimp.2017.01.024

55. Shuk-Man K., Sytwu H., Chang D., et al. Decoy Receptor 3 Ameliorates an Autoimmune Crescentic Glomerulonephritis Model in Mice // *J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 18. P. 2473–2485. doi: 10.1681/ASN.2006111242

56. Nagai H., Takizawa T., Nishiyori T., et al. Experimental glomerulonephritis in mice as a model for immunopharmacological studies // *Japan J Pharmacol*. 1982. Vol. 32. P. 1117–1124. doi: 10.1254/jjp.32.1117

57. Hiramatsu R., Ubara Y., Sawa N., et al. Clinicopathological analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related membranous glomerulonephritis // *Human Pathology*. 2016. Vol. 50. P. 187–194. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.005

58. Chang A., Hingorani S., Kowalewska J., et al. Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. Vol. 2. P. 1014–1023. doi: 10.2215/CJN.01700407

59. Kemper M.J., Güngör T., Halter J., et al. Favorable long-term outcome of nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Clin Nephrol*. 2007. Vol. 67. P. 5–11. doi: 10.5414/cnp67005

3. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int*. 2014;86:905–914. doi: 10.1038/ki.2014.49

4. Prihodina LS, Dlin VV, Ignatova MS. Glomerulonefrit pervichnyj. *Detskaja nefrologija: rukovodstvo dlja vrachej*. 2011:263–268. (In Russ.)

5. Karras A, Jayne D. New biologics for glomerular disease on the horizon. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:283–291. doi: 10.1159/000368593
6. Meiling J, Xie Y, Li Q, et al. Stem Cell-Based Cell Therapy for Glomerulonephritis. *BioMed Research International.* 2014;5:1–15. doi: 10.1155/2014/124730
7. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *The Lancet.* 2005;365:1797–1806. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66583-X
8. William GC. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis—an update. *J Bras Nefrol.* 2016;38:107–122. doi: 10.5935/0101-2800.20160016
9. Ar'ev AL, Izotova AB. Sovremennye predstavleniya o patogeneze idiopaticheskogo membranoznogo glomerulonefrita. *Nefrologiya.* 2004;4:92–95. (In Russ.)
10. Papajan AV, Savenkova ND. *Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta: rukovodstvo dlja vrachej.* Saint Petersburg: Levsha; 2008. (In Russ.)
11. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritis. *The Lancet.* 2016;14:2036–2048. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00272-5
12. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(1):145–161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016
13. Jushina IA, Kalmykova EV, Nekipelova EV. Ocenka roli geneticheskikh i immunologicheskikh faktorov v formirovanii hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti na fone hronicheskogo glomerulonefrita. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e".* 2008;2:117–124. (In Russ.)
14. D'Souza Z, McAdoo SP, Smith J, et al. Experimental crescentic glomerulonephritis: a new bicongenic rat model. *Dis Model Mech.* 2013;6:1477–1486. doi: 10.1242/dmm.012328
15. Bel'skikh AN, Golota AS, Krassij AB. Kletochnye tehnologii v nefrologii: sovremennoe sostojanie i perspektivy dlja voennoj mediciny. *Voenno-medicinskij zhurnal.* 2015;9(336):55–60. (In Russ.)
16. Mestecky J, Raska M, Julian BA, et al. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:217–240. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130216
17. Jegatheesan D, Nath K, Reyalden R, et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults. *Nephrology.* 2016;21:28–34. doi: 10.1111/nep.12559
18. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM.* 2012;105:195–197. doi: 10.1093/qjmed/hcr001
19. Eunkeyeong J, Jeong M, Kim S, et al. Infusion of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Autoimmune Nephritis in a Lupus Model by Suppressing Follicular Helper T-Cell Development. *Cell Transplantat.* 2016;25:1–15. doi: 10.3727/096368915X688173
20. Mariam PA, Fervenza FC, Vriese An S De, et al. C3 glomerulonephritis and autoimmune disease: more than a fortuitous association? *J Nephrol.* 2016;29:203–209. doi: 10.1007/s40620-015-0218-9
21. Jackson SJ, Steer AC, Campbell H. Systematic review: Estimation of global burden of nonsuppurative sequelae of upper respiratory tract infection: rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis. *Trop Med Int Health.* 2011;16:2–11. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02670.x
22. Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:259–269. doi: 10.1038/nrneph.2009.44
23. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney International.* 2014;86:905–914. doi: 10.1038/ki.2014.49
24. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1364–1367. doi: 10.1093/ndt/16.7.1364
25. Sadovnikova IV. Vozmozhnye oslozhneniya pri steroidnoj terapii hronicheskogo glomerulonefrita v pediatricheskoj praktike. *Sovremennye tehnologii v medicinu.* 2009;2:79–81. (In Russ.)
26. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1–12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007
27. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:193–199. doi: 10.1093/ndt/gfy220
28. Dahan K, Boffa J. Membranous Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(4):549–551. doi: 10.1093/ndt/gfz139
29. Mathis D, Benoist C. Back to central tolerance. *Immunity.* 2004;20:509–516. doi: 10.1016/s1074-7613(04)00111-6
30. Si-Yang W, Bu R, Zhang Q, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Characteristics of Glomerulonephritis Related to Staphylococcal Infection. *Medicine.* 2016;95:1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000003386
31. Muhin NA. *Racional'naja farmakoterapija v nefrologii. Rukovodstvo dlja praktikujushchih vrachej.* Moscow: Litera; 2006. (In Russ.)
32. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in the general community: the AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:5131–5138. doi: 10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a
33. Burova LA, Gavrilova EA, Pigarevskij PV. Svjazyvanie streptokokkami gruppy A tipa M12 immunnykh kompleksov: rol' dannogo svjazyvanija v patogeneze jeksperimental'nogo glomerulonefrita. *Medicinskaja immunologija.* 2006;8:124–125. (In Russ.)
34. Kudrjashov SI, Leont'eva EV, Karzakova LM. Sovremennye osobennosti kliniko-immunologicheskikh projavlenij glomerulonefrita. *Klinicheskaja i profilakticheskaja medicina.* 2017;2:13–18. (In Russ.)
35. Gordeev IG, Soboleva VN, Volov NA. Varianty techenija bystroprogressirujushhego glomerulonefrita: kak i chem lechit'. *Lechebnoe delo.* 2018;1:26–31. (In Russ.)
36. Klochkov ND. *Izbrannye lekci po chastnoj patologicheskoj anatomii.* Saint Petersburg: Voenno-medicinskaja akademija imeni S.M. Kirova; 1992. (In Russ.)
37. Smirnov AV, Shilov EM, Kozlovskaja NL. *Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)
38. Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskij VG. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i prognozu membranoproliferativnogo glomerulonefrita. *Nefrologija.* 2014;18(6):82–93. (In Russ.)
39. Avtonomova OI, Karzakova LM, Geranjushkina EI. Osobennosti immuno-gematologicheskikh projavlenij ostrogo i hronicheskogo techenija glomerulonefrita. *Vestnik Chuvashskogo universiteta.* 2013;3:323–329. (In Russ.)

40. Novakova ON, Nekipelova EV, Jakunchenko TI. Rol' genov-kandidatov v progressirovaniy hronicheskogo glomerulonefrita. *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmacija*. 2016;12:118–123. (In Russ.)
41. Shulutko BI, Makarenko SV. Ostryj glomerulonefrit, i ne tol'ko, v XXI veke. *Nefrologija*. 2015;6(19):14–19. (In Russ.)
42. Muravleva LE, Molotov-Luchanskij VB, Kljuev DA. Gemostaz pri hronicheskoy bolezni pochetok. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2010;4:36–42. (In Russ.)
43. Muhin IV. Sravnitel'naja jeffektivnost' lechenija hronicheskogo glomerulonefrita. *Nefrologija*. 2001;1:35–38. (In Russ.)
44. Kudaeva OT, Gojman EV, Nenasheva EV. Korrekciya autoimmunnogo glomerulonefrita u jeksperimental'nyh zhivotnyh letal'nyh oblucheniem i perenosom kletok singennogo kostnogo mozga. *Medicinskaja immunologija*. 2010;12(3):191–198. (In Russ.)
45. Weiping H, Huang G, Cao X, et al. Suppression of experimental autoimmune glomerulonephritis by tryptophan. *J Nephrol*. 2014;27:19–28. doi: 10.1007/s40620-013-0020-5
46. Liu G, David BT, Trawczynski M, et al. Advances in Pluripotent Stem Cells: History, Mechanisms, Technologies, and Applications. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;16(1):3–32. doi: 10.1007/s12015-019-09935-x
47. Zhao L, Chen S, Yang P, et al. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10:182–195. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9
48. Korjakova NN. Patogeneticheskie osobennosti razlichnyh kliniko-morfologicheskikh variantov hronicheskogo glomerulonefrita. *Nefrologija*. 2005;9:58–62. (In Russ.)
49. Caldas HC, Couto T, Fernandes I et al. Comparative effects of mesenchymal stem cell therapy in distinct stages of chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19:783–789. doi: 10.1007/s10157-015-1079-1
50. Reynolds J. Strain differences and the genetic basis of experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Int J Exp Pathol*. 2011;92:204–210. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00763.x
51. Schwartz N, Gailav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:502–509. doi: 10.1097/BOR.0000000000000089
52. Eunkeyeong J, Jeong M, Kim S, et al. Infusion of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Autoimmune Nephritis in a Lupus Model by Suppressing Follicular Helper T-Cell Development. *Cell Transplantation*. 2016;25:1–15. doi: 10.3727/096368915X688173
53. Dandan W, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Severe and Refractory Systemic Lupus Erythematosus: 4 Years of Experience. *Cell Transplantation*. 2013;22:2267–2277. doi: 10.3727/096368911X582769c
54. Chen C, Liang J, Yao G, et al. Mesenchymal stem cells upregulate Treg cells via sHLA-G in SLE patients. *International Immunopharmacology*. 2017;44:234–241. doi: 10.1016/j.intimp.2017.01.024
55. Shuk-Man K, Sytwu H, Chang D, et al. Decoy Receptor 3 Ameliorates an Autoimmune Crescentic Glomerulonephritis Model in Mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2473–2485. doi: 10.1681/ASN.2006111242
56. Nagai H, Takizawa T, Nishiyori T, et al. Experimental glomerulonephritis in mice as a model for immunopharmacological studies. *Japan. J Pharmacol*. 1982;32:1117–1124. doi: 10.1254/jjp.32.1117
57. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, et al. Clinicopathological analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-related membranous glomerulonephritis. *Human Pathology*. 2016;50:187–194. doi: 10.1016/j.humpath.2015.12.005
58. Chang A, Hingorani S, Kowalewska J, et al. Spectrum of renal pathology in hematopoietic cell transplantation: a series of 20 patients and review of the literature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:1014–1023. doi: 10.2215/CJN.01700407
59. Kemper MJ, Güngör T, Halter J, et al. Favorable long-term outcome of nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nephrol*. 2007;67:5–11. doi: 10.5414/cnp67005

ОБ АВТОРАХ

***Сигарева Лидия Павловна**, младший научный сотрудник;
e-mail: sigaryowa@yandex.ru.

Кокорина Арина Александровна, младший научный сотрудник; e-mail: el-kaa@mail.ru.

Кондартенко Альбина Александровна, младший научный сотрудник; e-mail: kondraa24@gmail.com.

Слизов Павел Алексеевич, младший научный сотрудник; e-mail: maidel@bk.ru.

Михайлова Екатерина Вячеславовна, кандидат биологических наук; e-mail: 4evamkh@gmail.com.

Александров Виктор Николаевич, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vnaleks9@yandex.ru.

Соловьев Антон Александрович, кандидат медицинских наук.

AUTHORS INFO

***Sigareva Lidia P.**, junior research associate;
e-mail: sigaryowa@yandex.ru.

Kokorina Arina A., junior research associate;
e-mail: el-kaa@mail.ru.

Kondartenko Albina A., junior research associate;
e-mail: kondraa24@gmail.com.

Slizhov Pavel A., junior research associate;
e-mail: maidel@bk.ru.

Mikhailova Ekaterina V., candidate of biology;
e-mail: 4evamkh@gmail.com.

Alexandrov Viktor N., doctor of medical sciences, professor;
e-mail: vnaleks9@yandex.ru.

Solovyov Anton A., candidate of medical sciences.